

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/DE05/000140

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 005 280.8
Filing date: 29 January 2004 (29.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 11 April 2005 (11.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2004 005 280.8

Anmeldetag: 29. Januar 2004

Anmelder/Inhaber: ROTOP Pharmaka GmbH, 01454 Radeberg/DE

Bezeichnung: Verfahren und Kit zur Herstellung von Rhenium-188
markierten Partikeln

IPC: A 61 K 51/12

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. März 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stark

Verfahren und Kit zur Herstellung von Rhenium-188 markierten Partikeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mit dem radioaktiven Isotop Rhenium-188 (Re-188) markierten Partikeln, sowie einen Kit zur Durchführung des Verfahrens. Derart radioaktiv beladene Partikel können in der Medizin, vorzugsweise im Bereich der Onkologie und Nuklearmedizin, zur Radiotherapie von Tumoren oder Metastasen von Tumoren eingesetzt werden.

Die Radiotherapie von Tumoren oder deren Metastasen mit radioaktiv markierten Partikeln ist bekannt. Dazu wird in der Regel in die zu dem Tumor führenden Gefäße ein Katheter eingelegt. Durch den Katheter werden daraufhin die radioaktiv markierten Partikel lokal dem Tumorgewebe zugeführt. Die radioaktiv markierten Partikel haben eine Größe, die garantiert, dass sie bei einer ersten Passage des tumorinfiltrierenden Blutkapillarsystems in den Kapillaren des Tumors stecken bleiben. Die Methode erlaubt das Erreichen sehr hoher Radioaktivitätsdosen im Zieltumorgewebe bei gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes bzw. von anderen Organen im Patienten. Es werden wesentlich höhere Strahlendosen im Tumorgewebe erreicht, als zum Beispiel bei der systemischen intravenösen Applikation von radioaktiv markierten Antikörpern, Peptiden und anderen niedermolekularen Verbindungen.

Im letzten Jahrzehnt wurden vor allem die Radionuklide Y-90, Re-188 und Ho-166 zur Markierung von entsprechenden Partikeln eingesetzt. Der Betastrahler Re-188 mit der relativ geringen Halbwertszeit von 17 h eignet sich für eine Therapie mit hohen Radionukliddosen und mehrfacher Applikation am gleichen Patienten besonders gut.

Markierungsverfahren, die bei verwandten chemischen Elementen, wie z. B. Technetium effektiv durchführbar sind, sind auf Grund des unterschiedlichen chemischen Verhaltens, insbesondere durch das unterschiedliche Redoxpotential, von Rhenium auf Markierungen mit Re-188 nicht übertragbar.

Bevorzugte in der Nuklearmedizin als Trägermaterial für den Radionuklidtransport verwendete Partikel sind Humanserum Albumin-Mikrosphären einer mittleren Größe von 20 Mikrometern ([^{99m}Tc] HSA Mikrosphären B20, Rotop Pharmaka, Deutschland; Wunderlich G et al., Applied Radiation and Isotopes 52 (2000) S. 63-68). Diese

Proteinpartikel sind im Organismus abbaubar, so dass die Partikel die Kapillaren nur zeitweise verschließen und mehrfach dem Patienten infundiert werden können. Verwendet man das für Technetium entwickelte Markierungsverfahren zur Markierung mit Re-188 werden aufgrund der Unterschiede im Redoxpotential nur Ausbeuten für die Markierung unter 5 % erreicht.

Nachteilig ist bei dem von Wunderlich et al. beschriebenen Verfahren, dass nach über 90 Minuten Reaktionszeit nur 70 % bis maximal 90 % des Re-188 an die Partikel gebunden sind. Damit nicht umgesetztes Re-188 nicht zu einer unerwünschten Strahlenbelastung im Organismus des Patienten führt, muss überschüssiges Re-188 durch mehrfaches Waschen entfernt werden. Diese Waschschriffe erfordern einen direkten Umgang mit radioaktiven Flüssigkeiten und haben daher eine hohe Strahlenbelastung für das Personal zu Folge.

In Veröffentlichungen von Wang S. J. et al (Journal of Nuclear Medicine 1998, 39 (10): S. 1752 -1757, Nuclear Medicine Communications 1998, 19: S. 427 - 433) sind ebenfalls Verfahren zur Markierung von Re-188 markierten Mikrosphären bekannt. Diese Mikrosphären bestehen aus einem Kunststoff-Harz. Nachteilig müssen bei diesen Verfahren die Mikrosphären nach der Beladung mit Re-188 ebenfalls durch Entfernen des Überstandes und Resuspension in Kochsalzlösung gewaschen werden. Bei diesen Verfahren sind zur Markierung von 20 mg Mikrosphären 200 mg Zinnsalz und ein stark saurer pH-Wert nötig. Die hohe Zinnmenge hat den Nachteil, dass der Patient zusätzlich pharmakologisch belastet wird. Durch den starksauren pH-Wert ist das Verfahren für Proteinpartikel nicht geeignet, da das Protein durch die verwendete starksaure 0.2 N HCl hydrolysiert würde.

Grillenberger K. G. et al. beschreiben Re-188 markiertes Hydroxyapatit und Schwefelcolloid (Nuklearmedizin 1997, 36: S. 71 - 75). Die bei der Markierung erreichte Ausbeute ist allerdings unter 80 %.

Es besteht in der Nuklearmedizin ein Bedarf an einem Verfahren, welches die Markierung von Partikeln mit Re-188 für das klinische Personal vereinfacht. Der Umgang mit hohen Radioaktivitätsdosen von Rhenium-188 sollte möglichst kurz sein, um die

Strahlenbelastung für das Personal in einem vertretbaren Umfang zu halten. Ein Verfahren, dass auf Waschschrirte verzichten kann, wäre daher erstrebenswert.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein vereinfachtes Verfahren zur Markierung von Partikeln mit Rhenium-188, sowie ein Kit zur Durchführung des Verfahrens anzugeben. Insbesondere soll mit dem Verfahren und dem Kit die Strahlenbelastung des Personals und der Zeitaufwand bei der Durchführung des Verfahrens reduziert werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von Rhenium-188 (Re-188) markierten Partikeln gelöst, bei dem die Partikel zunächst in einer sauren Lösung suspendiert und erhitzt werden und nach einer gewissen Zeit des Erhitzens der pH-Wert erhöht wird.

Die Lösung hat dabei einen pH-Wert von pH 1 bis pH 3 und enthält:

- a) ein Zinn-II-Salz und
- b) ein Re-188-Perphenatsalz.

Nach 30 bis 240 Minuten, vorzugsweise 45 bis 70 Minuten erhitzen wird der pH-Wert erhöht. Vorzugsweise wird dabei ein pH-Wert größer pH 5, bevorzugt zwischen pH 6,5 bis pH 8,5 eingestellt.

Erstaunlicherweise erhöht sich die Ausbeute der Markierung der Partikel mit Re-188 durch die Erhöhung des pH-Werts am Ende des Erhitzens auf über 95 %. Durch die so erreichte effektive Markierung der Partikel mit Re-188 ist eine weitere Aufarbeitung des Endprodukts nicht mehr notwendig. Insbesondere kann auf Waschschrirte verzichtet werden. Die nach Erhöhung des pH-Werts erhaltene Suspension kann direkt zur Radiotherapie am Patienten eingesetzt werden.

Die Gesamtreaktionszeit verkürzt sich deutlich gegenüber dem Stand der Technik. Durch die wegfallenden Waschschrirte wird neben der Zeitersparnis der Strahlenschutz für das Personal erheblich verbessert, da weniger Manipulationen notwendig sind, um ein injizierbares Produkt zu erreichen.

5

Mit dem Verfahren wird eine spezifische Radioaktivität (Beladung der Partikel) erreicht, die wesentlich über der Beladung liegt, die von Wunderlich et al. (2001) zuvor beschrieben wurde: 2500 MBq/mg gegenüber 500 MBq/mg.

Die Erhöhung des pH-Werts geschieht durch Zugabe einer Pufferlösung vorzugsweise eine Acetat, Citrat oder Tatratlösung, besonders vorzugsweise einer Kalium-Natriumtartrat Lösung.

Die Pufferlösung hat nach Zugabe zu der erhitzten Lösung bevorzugt eine Endkonzentration von 15 mmol/l bis 50 mmol/l, besonders vorzugsweise 25 mmol/l.

Das Zinn-II-Salz ist vorzugsweise ein wasserlösliches Zinn-II-Salz, wie z. Bsp. $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ oder SnF_2 , welches zu Beginn des Verfahrens in der Lösung in einer Konzentration von 10 mmol/l bis 50 mmol/l vor, besonders vorzugsweise 17 mmol/l vorliegt.

Durch das Verfahren wird das zunächst als Perrhenat (ReO_4^-) in der Oxidationstufe +VII vorliegende Re-188 durch die reduktive Wirkung des Zinn-II-Salzes reduziert. Dadurch wird das Oxid des Re-188 in der Oxidationstufe +4 ($\text{ReO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$) zusammen mit dem sich bildenden schwerlöslichen Zinnhydroxid auf den Mikrosphären abgeschieden. Die so durch Coprecipitation entstehende Schicht hat eine Dicke von circa 1 μm .

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann die Menge des zur Markierung nötigen Zinn-II-Salzes gegenüber dem Stand der Technik (Wang et al.) um Faktor 10 reduziert werden. Eine Menge von 10 mg bis 12 mg Zinn(II)Salz pro 10 mg Mikrosphären hat sich erstaunlicherweise als ausreichend für eine Beladung der Mikrosphären erwiesen.

Da Zinn-II-Salze in wässriger Lösung beim Erhitzen relativ instabil sind, wird der Lösung vorzugsweise ein das Zinn-II-Salz stabilisierender Komplexbildner beigesetzt. Ein solcher Komplexbildner ist vorzugsweise eine organische Carbonsäure, besonders bevorzugt 2,5-Dihydroxybenzoesäure (Gentisinsäure). Weitere bevorzugte Komplexbildner sind Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Hydroxyisobuttersäure, Ascorbinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, die Salze der vorgenannten Säuren, oder Glucoheptonat. Der das Zinn-II-Salz stabilisierende Komplexbildner hat in der Lösung

vorzugsweise eine Konzentration von 15 mmol/l bis 30 mmol/l, besonders vorzugsweise 20 mmol/l.

Das Erhitzen der Lösung erfolgt vorzugsweise auf eine Temperatur unter dem Siedepunkt, vorzugsweise in einem Bereich von 80 °C bis 100°C.

Die zu markierenden Partikel sind vorzugsweise kugelförmig bzw. annähernd rund. Derartige Partikel, Mikrosphären, haben vorteilhaft einen Durchmesser, der klein genug ist, dass die Mikrosphären durch normale Blutgefäße transportiert werden, aber groß genug, dass sie in Kapillaren stecken bleiben. Vorzugsweise haben sie einen Durchmesser von 10 µm bis 100 µm, besonders vorzugsweise 15 µm bis 30 µm.

Die Partikel bestehen vorzugsweise aus einem Material, das im menschlichen Organismus metabolisiert und abgebaut wird, so dass diese Partikel die Kapillaren bei der Applikation nur zeitweise verschließen. Vorteilhaft wird dadurch eine mehrmalige Applikation der Partikel möglich. Ein bevorzugtes Beispiel für derartige abbaubare Partikel sind Mikrosphären aus humanem Serumalbumin ([^{99m}Tc] HSA Mikrosphären B20, Rotop Pharmaka, Radeberg, Deutschland). Die [^{99m}Tc] HSA Mikrosphären B20 sind für die Anwendungen mit einer Markierung durch Technetium-99m bereits zugelassen.

Die Partikel liegen bei der Markierung vorzugsweise in einer Konzentration von 2,5 Millionen Partikel pro Milliliter bzw. 0,5 bis 10 Millionen Partikel pro Milliliter vor.

Der zur Markierung verwendete Betastrahler Rhenium-188 steht nach der Anschaffung eines entsprechenden Radionuklidgenerators (Oak Ridge National Laboratory, TN, USA oder Schering AG, Deutschland) praktisch unbegrenzt über mehrere Monate zur Verfügung und eignet sich besonders für eine Therapie mit hohen Radionukliddosen und mehreren Anwendungen am gleichen Patienten. In einem derartigen Generator wird das Re-188 durch Aufgabe einer 0,9 % Kochsalzlösung in Form von Perrhenat (Oxidationsstufe VII des Re-188) eluiert. Das so erhaltene Re-188-Generatoreluat hat vorzugsweise eine Radioaktivität von 1000 MBq bis 60000 MBq.

7

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutischer Kit zur Herstellung von Rhenium-188 markierten Partikeln. Dieser Kit enthält folgende Komponenten:

- a) eine Menge eines wasserlöslichen Zinn-II-Salzes in einem Behälter, sowie
- b) eine Substanz oder Lösung zur Erhöhung des pH-Wertes.

Die Substanz zur Erhöhung des pH-Wertes liegt in fester oder wässriger Lösung vor und ergibt bevorzugt in Lösung einen pH-Wert größer pH 5, bevorzugt pH 6,5 bis pH 8,5.

Bevorzugt sind die Komponenten auf unterschiedliche Behälter verteilt. Der Kit enthält in dieser Ausführungsform mindestens je einen der drei Behälter pro Applikation am Patienten.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird zur Erhöhung des pH-Wertes Acetat, Citrat oder Tatarat, bevorzugt Kalium-Natriumtartrat verwendet. Pro Applikation am Patienten enthält der Kit vorzugsweise 0,1 mmol bis 0,2 mmol einer Substanz zur Erhöhung des pH-Werts, besonders vorzugsweise 30 mg bis 50 mg Kalium-Natriumtartrat x 4 H₂O.

Das Zinn-II-Salz ist vorzugsweise ein wasserlösliches Zinn-II-Salz, wie z. Bsp. Zinn(II)chlorid-Dihydrat oder SnF₂. Pro Applikation am Patienten enthält der Kit vorzugsweise 0,02 mmol bis 0,1 mmol des wasserlöslichen Zinn-II-Salzes, besonders vorzugsweise 5 mg bis 20 mg Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Da Zinn-II-Salze in wässriger Lösung beim Erhitzen relativ instabil sind, enthält der Kit bevorzugt als weitere Komponente einen das Zinn-II-Salz stabilisierenden Komplexbildner. Ein solcher Komplexbildner ist vorzugsweise eine organische Carbonsäure oder ein Salz einer organischen Carbonsäure. Der Komplexbildner ist bevorzugt in dem Behälter (a.) mit dem Zinn-II-Salz enthalten.

Ein besonders bevorzugter Zinn-II-Salz stabilisierender Komplexbildner ist 2,5-Dihydroxybenzoesäure (Gentisinsäure). Weitere bevorzugte Komplexbildner sind Acetat, Citrat, Malonat, Gluconat, Malat, Lactat, Hydroxyisobutyrat, Pyrophosphat, Ascorbat,

P

Kalium-Natriumtartrat oder Glucoheptonat. Pro Applikation am Patienten enthält der Kit vorzugsweise 0,5 bis 2 Mol, besonders vorzugsweise 1 Mol, des Zinn-II-Salz-stabilisierenden Komplexbildners pro Mol Zinn-II-Salz. Dies entspricht einer Menge von 5 mg bis 20 mg Gentisinsäure.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Kit als weitere Komponente auch die zu markierenden Partikel. Diese Partikel sind vorzugsweise rund bzw. annähernd rund. Derartige Partikel, Mikrosphären, haben vorteilhaft einen Durchmesser, der klein genug ist, dass die Mikrosphären durch normale Blutgefäße transportiert werden, aber groß genug, dass sie in Kapillaren stecken bleiben. Vorzugsweise haben sie einen Durchmesser von 10 µm bis 50 µm, besonders vorzugsweise 10 µm bis 30 µm.

In dem Kit sind bevorzugt 0,5 bis 10 Millionen, besonders bevorzugt 1 bis 5 Millionen Partikel, vorteilhaft in einem zusätzlichen Behälter (c.) enthalten.

Die Partikel bestehen vorzugsweise aus einem Material, das im menschlichen Organismus metabolisiert und abgebaut wird, so dass diese Partikel die Kapillaren bei der Anwendung nur zeitweise verschließen. Vorteilhaft wird dadurch eine mehrmalige Applikation der Partikel möglich. Ein bevorzugtes Beispiel für derartige abbaubare Partikel sind Mikrosphären aus humanem Serumalbumin ($[^{99m}\text{Tc}]$ HSA Mikrosphären B20 Rotop Pharmaka, Radeberg, Deutschland). Die $[^{99m}\text{Tc}]$ HSA Mikrosphären B20 sind für die Anwendungen mit einer Markierung mit Technetium-99m bereits zugelassen.

Die Partikel sind in dem Kit bevorzugt in einer konzentrierten wässrigen oder alkoholischen Suspension enthalten. Um die Dispersionsfähigkeit der Partikel zu erhöhen wird dieser Suspension vorteilhaft ein nichtionisches Detergens zugesetzt. Bevorzugt werden nichtionische Detergentien vom Polyethylen-Typ, wie Polyoxyethylensorbitanmonooleat (Tween® 80) verwendet.

Das nichtionische Detergens ist bevorzugt in einer Menge von 0,15 mg bis 0,3 mg pro 1 mg Partikel in der Suspension enthalten.

9

Anhand der nachfolgenden Ausführungsbeispiele wird die Erfindung näher erläutert:

Ausführungsbeispiel 1:

Die Markierung von Partikeln mit Re-188 wird anhand der Markierung von Human Serum Albumin (HSA) Mikrosphären wie folgt erläutert:

9,3 mg 2,5-Dihydroxybenzoesäure (Gentisinsäure) werden in 2 ml Wasser z. Injektion gelöst, anschließend werden 11,4 mg $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zugegeben und die Lösung wird in eine Kit-Flasche mit Human Serum Albumin (HSA) Mikrosphären (MS B20, Rotop Pharmaka, Radeberg, Deutschland) steril filtriert. Die Partikel in der Flasche werden aufgeschlämmt und in eine weitere Kit-Flasche MS B 20 und anschließend in eine dritte Kit-Flasche überführt. In der dritten Flasche sind dann 1,5 Mio Partikel MS B 20 enthalten. Dazu wird 1 ml steril filtriertes Re-188 Perrhenat, gelöst in 0,9 % NaCl, gegeben. Die Kit-Flasche mit den Partikeln wird in einen Heizblock gestellt und dieser wird 55 Minuten bei 95 °C geschüttelt. Danach werden 0,6 ml steril filtrierte KNa-Tartrat-Lösung (42 mg/ml) zugegeben und die Heizung wird abgeschaltet. Nach 5 Minuten weiterem Schütteln ist das Präparat injektionsbereit.

Die Markierungsausbeute (radiochemische Reinheit) der so markierten Partikel beträgt $\geq 95 \%$.

40

Ausführungsbeispiel 2:

Ein bevorzugtes Kit zur Markierung von Partikeln (hier Human Serum Albumin (HSA) Mikrosphären) mit Re-188 bestehend aus drei Flaschen mit folgenden Inhaltsstoffen:

Flasche	Komponente	Mengen/ Flasche	Prozess	Konsis- tenz
1	2,5 Dihydroxybenzoesäure	9,3 mg	Lyophili- siert	fest
	Zinn(II)chlorid-Dihydrat	11,4 mg		
	Reinststickstoff 5.0			
2	HSA Mikrosphären A20 (mit 10 – 30 µm Durchmesser)	10 mg ($1,2 \times 10^6$ bis 2×10^6 Partikel)	Vakuum- konzentriert	fest
	Tween® 80	2,4 mg		
	Reinststickstoff 5.0			
3	Kalium-Natriumtartrat-Lösung (42 mg/ ml)	1 ml	sterilisiert	flüssig

**Reinststickstoff wird als Schutzgas verwendet

Ausführungsbeispiel 3:

Mit dem Kit gemäß Ausführungsbeispiel 2 werden die Partikeln (hier Human Serum Albumin (HSA) Mikrosphären) nach folgender Markierungsvorschrift markiert:

Die Bestandteile der Kitflasche 1 (2,5 Dihydroxybenzoesäure (Gentisinsäure) und Zinn(II)chlorid-Dihydrat) werden mit 2 ml sterilen, pyrogenfreien Wasser für Injektionszwecke gelöst und in Kitflasche 2 zu den HSA Mikrosphären A20 zugegeben. Nach Zugabe der Lösung ist zum Druckausgleich das gleiche Volumen an Stickstoff mit der Spritze den Fläschchen 1 und 2 zu entnehmen. Durch leichtes Schütteln unter Benetzung des Gummilyostopfens werden die HSA Mikrosphären suspendiert.

[¹⁸⁸Re]Natriumperrhenat in steriler, isotoner, pyrogenfreier Natriumchloridlösung (¹⁸⁸Re-Generatoreluat, Volumen: 1 ml) wird in das Fläschchen 2 überführt, welches sich in der Bleiabschirmung befindet. Nach Zugabe des ¹⁸⁸Re-Generatoreluates ist zum Druckausgleich das gleiche Volumen an Stickstoff aus dem Fläschchen 2 zu entnehmen.

Zur Reaktion wird das Fläschchen 2 in einem Heizschüttler 55 Minuten bei 95°C geschüttelt. Das Fläschchen 2 wird aus dem Schüttler entnommen und es werden 0,6 ml aus Fläschchen 3 (K/ Na-Tartrat-Lösung) in Fläschchen 2 überführt. Nach Zugabe der Lösung ist zum Druckausgleich das gleiche Volumen an Stickstoff aus dem Fläschchen 2 zu entnehmen. Durch leichtes Schütteln unter Benetzung des Gummilyostopfens werden die [^{188}Re] HSA Mikrosphären suspendiert.

Das Präparat in Fläschchen reagiert weitere 5 min bei Raumtemperatur unter Verwendung eines Schüttelgerätes, wonach das Präparat injektionsfertig ist. Die Suspension der markierten [^{188}Re] HSA Mikrosphären B20 kann je nach gewünschter Konzentration mit Natriumchloridlösung zur Injektion verdünnt werden. Die [^{188}Re] HSA Mikrosphärensuspension ist bis 2 h nach der Markierung verwendbar.

Ausführungsbeispiel 4:

Das Kit gemäß Ausführungsbeispiel 2 wird wie folgt hergestellt:

Für eine Charge von 150 Flaschen Nr. 1 werden 1,395 g Gentisinsäure und 1,710 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 150 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf 150 Flaschen verteilt und lyophilisiert.

Für eine Charge von 200 Flaschen Nr. 2 werden 2,0 g HSA Mikrosphären A20 (Rotop Pharmaka GmbH, Deutschland) und 0,48 g Tween® 80 in einer Lösung aus:

- 360 ml Aceton
- 40 ml Natronlauge (0,1 mol/l)
- 40 ml Salzsäure (0,1 mol/l)
- 240 ml Ethanol abs.

suspendiert. Der Suspension wird eine geringe Menge des Farbstoffes Bengalrosa zugesetzt. Die Suspension wird im Vakuum auf 400 ml konzentriert und auf die 200 Flaschen verteilt. Anschließend wird durch Vakuumtrocknen das Aceton und der Ethanol entfernt.

Für eine Charge von 150 Flaschen Nr. 3 werden 6,3 g KaliumNatriumtartrat in 150 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf 150 Flaschen verteilt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Rhenium-188 beladenen Partikeln bei dem Partikel in einer Lösung suspendiert und erhitzt werden, wobei die Lösung zunächst einen pH-Wert von pH 1 bis pH 3 aufweist und enthält:
 - a.) ein Zinn-II-Salz,
 - b.) ein Re-188 Perrhenatsalz,**dadurch gekennzeichnet dass** nach 30 Minuten bis 240 Minuten Erhitzen der pH-Wert erhöht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet dass** nach 45 Minuten bis 70 Minuten Erhitzen der pH-Wert auf einen pH-Wert von pH 5 bis pH 8,5 eingestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet dass** zu Erhöhung des pH-Werts eine Lösung aus Citrat, Acetat oder Tartrat, vorzugsweise Kaliumnatriumtartrat, verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet dass** die Lösung ein das Zinn-II-Salz stabilisierenden Komplexbildner, vorzugsweise eine organische Carbonsäure enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet dass** als Zinn-II-Salz stabilisierender Komplexbildner 2,5-Dihydroxybenzoesäure verwendet wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet dass** die Partikel einen Durchmesser von 10 µm bis 30 µm haben.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet dass** die Partikel aus Humanem Serum Albumin bestehen.

8. Pharmazeutischer Kit zur Herstellung von Rhenium-188-markierten Partikeln enthaltend:
- a.) eine Menge eines wasserlöslichen Zinn-II-Salzes,
 - b.) eine Menge einer Substanz zur Erhöhung des pH-Werts, die in fester Form oder in wässriger Lösung vorliegt und in Lösung einen pH-Wert von pH 5 bis pH 8,5 ergibt.
9. Pharmazeutischer Kit nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet** dass als Substanz zur Erhöhung des pH-Werts Citrat, Acetat oder Tartrat, vorzugsweise Kaliumnatriumtartrat, verwendet wird.
10. Pharmazeutischer Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 9, **dadurch gekennzeichnet** dass als Zinn-II-Salz stabilisierender Komplexbildner 2,5-Dihydroxybenzoesäure verwendet wird.
11. Pharmazeutischer Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet** dass der Kit als weitere Komponente die mit Rhenium-188 zu markierenden Partikel enthält.
12. Pharmazeutischer Kit nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet** dass die Partikel einen Durchmesser von 10 μm bis 30 μm haben.
13. Pharmazeutischer Kit nach Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet** dass die Partikel aus Humanem Serum Albumin bestehen.